

SUR QUELQUES
DÉRIVÉS AZOTÉS
DU BROMAL

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLOME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 24 juillet 1902

PAR

Émile VINCENT

Pharmacien de 1^{re} classe, Licencié ès sciences physiques
Professeur suppléant, chargé de cours à l'École préparatoire de
Médecine et de Pharmacie de Dijon
Né le 27 juin 1871, à Pierrefontaine (Doubs)



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, rue de la Méditerranée

—
1902



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552403_0024

SUR QUELQUES
DÉRIVÉS AZOTÉS
DU BROMAL

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLOME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

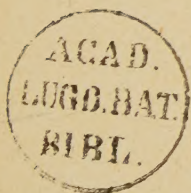
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 24 juillet 1902

PAR

Émile VINCENT

Pharmacien de 1^{re} classe, Licencié ès sciences physiques
Professeur suppléant, chargé de cours à l'École préparatoire de
Médecine et de Pharmacie de Dijon
Né le 27 juin 1871, à Pierrefontaine (Doubs)



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, rue de la Méditerranée

—
1902

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN.
LACASSAGNE	ASSESEUR.
CROLAS	QUESTEUR.

Professeurs honoraires

MM. PAULET, CHAUVEAU.

Professeurs

	MM.
Cliniques médicales	{ LÉPINE. BONDET. BARD.
Cliniques chirurgicales	{ PONCET. JABOULAY. FOCHIER.
Clinique obstétricale et Accouchements	GAYET.
Clinique ophthalmologique	GAILLETON.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PIERRET.
Clinique des maladies mentales	WEILL.
Clinique des maladies des enfants	MONOYER.
Physique médicale	HUGOUNENQ.
Chimie médicale et pharmaceutique	CAZENEUVE.
Chimie organique et Toxicologie	FLORENCE.
Matière médicale et Botanique	LORTET.
Parasitologie	TESTUT.
Anatomie	RENAUT.
Anatomie générale et Histologie	MORAT.
Physiologie	TEISSIER.
Pathologie interne	AUGAGNEUR.
Pathologie externe	MAYET.
Pathologie et Thérapeutique générales	TRUPIER.
Anatomie pathologique	POLLOSSON (Maurice).
Médecine opératoire	ARLOING.
Médecine expérimentale et comparée	LACASSAGNE.
Médecine légale	COURMONT (J.).
Hygiène	SOULIER.
Thérapeutique	CROLAS.
Pharmacologie	

Professeur adjoint

Clinique des maladies des femmes	M. LAROYENNE.
--	---------------

Chargés de cours complémentaires

Maladies des voies urinaires	MM. CHANDELUX,	agrégé
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,	—
Propédeutique médicale	ROQUE,	—
Propédeutique chirurgicale	ROLLET,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Anatomie pathologique	DEVIC,	—
Physiologie	DOYON,	—
Accouchements	FABRE,	—
Botanique	BEAUVISAGE,	—
Hydrologie et matières alimentaires	CAUSSE,	docteur ès sciences.

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE	VALLAS	NOVÉ-JOSSERAND	CHATIN
ROUX	SIRAUD	BERARD	VILLARD
COLLET	DURAND	SAMBUC	TIXIER
BOYER	PIC	BORDIER	FABRE
BARRAL	PAVIOT	COURMONT (P.)	REGAUD
MOREAU			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. HUGOUNENQ, président ; FLORENCE, assesseur ;
MM. BARRAL et SAMBUC, agrégés,

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

SUR QUELQUES DÉRIVÉS AZOTÉS

DU

BROMAL

INTRODUCTION

Le chloral et le bromal sont deux dérivés de l'éthanal, de formules respectives $\text{CCl}^3\text{—CHO}$ et $\text{CBr}^3\text{—CHO}$.

Le chloral ou plutôt son hydrate $\text{CCl}^3\text{—CH} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ a depuis longtemps droit de cité en thérapeutique, grâce à ses remarquables propriétés antiseptiques et à son action hypnotique.

Le bromal jouit de propriétés physiologiques analogues, mais son emploi est très restreint parce qu'il ne paraît pas posséder d'avantages particuliers et que son prix de revient actuel est très élevé.

Ces deux composés, en qualité de dérivés aldéhydiques, doivent entrer en réaction avec une extrême facilité ; cette aptitude a été constatée pour le chloral

dont on a préparé une foule de dérivés et un certain nombre d'entre eux ont même été l'objet d'applications médicales. Nous citerons entre autres : *chloralamide*, *cyanhydrate de chloral*, *chloralantipyrine* (*hypnal*), *chloraluréthane* ou *ural*, etc.

Par contre, on n'a préparé et étudié qu'un nombre insignifiant de dérivés de l'aldéhyde tribromée et aucun d'eux n'est utilisé en médecine.

L'indifférence manifestée par les chimistes et les thérapeutes vis-à-vis de cette dernière tient sans aucun doute à l'analogie de ses propriétés chimiques et physiologiques avec celles du chloral.

Pour ceux qui admettent une relation étroite entre la constitution chimique d'un corps et son action physiologique, il n'y a là rien que de très naturel ; mais les comparaisons théoriques faites dans cette voie n'ont abouti qu'à quelques rapprochements heureux qui constituent non pas la généralité mais l'exception et il est peu probable qu'on puisse établir des règles générales ou considérées comme telles dans cet ordre d'idées.

S'il en était ainsi, les corps possédant même fonction chimique devraient posséder les mêmes propriétés physiologiques, propriétés dont l'intensité irait en croissant ou en décroissant suivant la teneur en carbone ; or rien d'aussi général n'a été constaté puisque, dans une même série de corps à fonction simple, on trouve des corps très actifs à côté de composés inertes.

D'autre part, si l'on admet une relation intime entre la structure chimique d'un composé et son

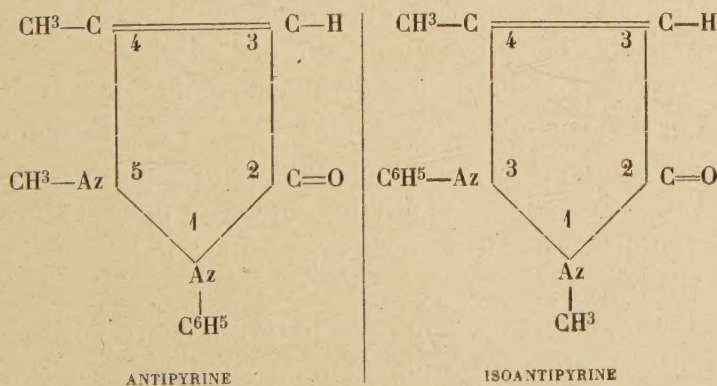
action physiologique, comment expliquer les variations apportées dans les propriétés physiologiques par une modification chimique très légère, modification qui laisse intactes, à peu de chose près, les propriétés chimiques ?

Citons quelques exemples à l'appui de ces observations.

L'hellébore noir renferme un produit désigné sous le nom de « *helléboréine* ». Ce corps sous l'influence des acides dilués se dédouble en glucose et en un composé appelé « *helléborétine* » ; le glucoside est toxique et son produit de dédoublement est inoffensif.

La modification chimique est importante, mais il ne semble pas *a priori* que le simple départ d'une molécule de glucose puisse modifier d'une façon si tranchée les propriétés physiologiques.

Prenons maintenant un exemple plus simple et plus frappant : l'antipyrine et l'isoantipyrine sont deux composés représentés par les formules suivantes :



Ces deux corps ne diffèrent entre eux que par la transposition des groupements $(C^6H^5)^1$ et $(CH^3)^1$; le noyau fondamental est resté le même et cependant ils sont doués de propriétés bien différentes.

L'antipyrine est en effet un agent thérapeutique de haute valeur, l'isoantipyrine est, au contraire, toxique.

Si une simple interversion de deux groupements tels que $(C^6H^5)^1$ et $(CH^3)^1$ dans une molécule peut, à ce point, en modifier les propriétés, *a fortiori* est-on en droit de se demander quelle sera l'influence d'une substitution d'un élément par un autre. L'expérience a déjà répondu et l'on sait que le bromoforme est bien différent, quant à ses propriétés physiologiques, du chloroforme.

Toutes ces considérations nous ont amené à supposer que parmi les dérivés du bromal, il pourrait s'en trouver d'intéressants au point de vue thérapeutique.

Mais, auparavant, il était nécessaire de voir comment se comporterait le bromal au point de vue chimique et ces recherches ont été l'objectif du travail que nous présentons aujourd'hui.

Si l'on considère les diverses combinaisons du chloral qui sont entrées dans l'usage médical, on reste frappé par ce fait que, dans la presque totalité des cas, c'est par son union avec un corps azoté que le chloral engendre un corps physiologiquement actif.

Cette observation nous a naturellement porté à étudier l'action du bromal sur certains corps azotés.

Nous diviserons notre sujet en trois parties : dans la première, nous étudierons l'action de l'hydroxylamine, de la phénylhydrazine et des amines ; la seconde sera consacrée aux réactions en présence des composés amidés ; enfin, dans la troisième, nous nous occuperons plus spécialement des combinaisons du bromal avec quelques noyaux azotés.

Il nous a paru bon de faire précéder ce travail d'une étude rapide sur l'histoire chimique du bromal et de ses dérivés, de manière à fixer l'état de la question avant nos travaux.

Nous adopterons l'ordre suivant :

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Bromal et dérivés connus.

CHAPITRE II. — Combinaisons du bromal avec :

α) *Hydroxylamine*. — Aldoxime tribromée :

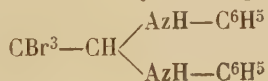


β) *Phénylhydrazine*. — Phénylbromalhydrazone :



APPENDICE. — Action du chloral sur la phénylhydrazine.

γ) *Aniline*. — Tribromoéthylidènediphénylamine :



DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE III. — Combinaisons du bromal avec :

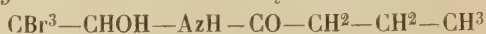
α) *Formiamide*. — Bromalformiamide :



β) *Propionamide*. — Bromalpropionamide :



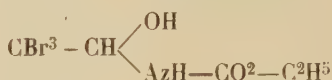
γ) *Butyramide*. — Bromalbutyramide :



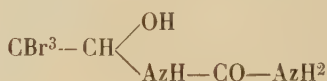
δ) *Benzamide*. — Bromalbenzamide :



CHAPITRE IV. — α) *Uréthane*. — Bromaluréthane :

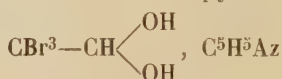


β) *Urée*. — Bromalurée :

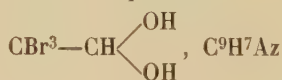


TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE V. — A. *Pyridine*. — Bromalpyridine .



B. *Quinoléine*. — Bromalquinoléine :



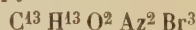
CHAPITRE VI. — *Antipyrine*. — Monobromalantipyrine :



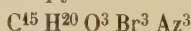
Dibromalantipyrine :



Déhydrobromalantipyrine :



Pyramidon. — Bromalpyramidon :



CONCLUSIONS.

Avant d'entrer dans le détail de nos recherches personnelles, nous devons prier M. le professeur Hugounenq de recevoir ici tous nos remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse; nous souvenant également que nos premiers travaux ont été effectués dans le laboratoire de M. Béhal, professeur de toxicologie à l'École supérieure de pharmacie de Paris, nous tenons à assurer ce maître bienveillant de toute notre reconnaissance.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Bromal et ses dérivés.

Le bromal a été découvert par Lœvig (1) en 1832, dans les produits de l'action du brome sur l'alcool; il se forme en même temps qu'une série de produits secondaires, tels que : bromure d'éthyle, acide bromhydrique, éther acétique, tétrabromure de carbone, bromoforme et une matière qui se décompose par l'eau en donnant de l'acide bromacétique.

Lœvig opérait en faisant arriver de la vapeur de brome dans une quantité relativement faible d'alcool.

Schœffer (2) étudia en 1872 cette réaction et fit les remarques suivantes : lorsque le produit de la réaction est distillé, d'abord à la vapeur d'eau, puis au bain de sable, les produits qui passent au-dessous de 100° sont formés de bromure d'éthyle, d'acide bromhydrique, d'éther acétique et de vapeurs de

(1) *An. der Chem. u. Pharm.*, III, p. 288.

(2) *Deuts. Chem. Gesellsch.*, IV, p. 356.

brome; de 100° à 130° il passe surtout de l'acide bromhydrique aqueux; de 165° à 180° du bromal et un produit insoluble dans l'eau; au delà de 180°, une petite quantité de bromal est décomposée par l'ébullition.

Pinner (1) l'a trouvé également dans les produits de l'action du brome sur la paralaldéhyde; cette réaction étant explosive, il est bon, d'après Pinner (2), de faire réagir le brome sur la paralaldéhyde en solution dans l'éther acétique.

Le mode de préparation généralement adopté est le suivant; c'est d'ailleurs celui que nous avons utilisé pour la production du bromal qui nous a servi dans nos expériences.

Le procédé consiste à faire réagir 3,5 parties de brome sur 2 parties d'alcool absolu; l'addition de brome doit se faire par petites quantités et l'alcool doit être refroidi avec soin. Le mélange est abandonné à lui-même, pendant une quinzaine de jours environ. Le produit de la réaction est distillé de façon à recueillir environ les trois quarts du mélange (les portions qui passent au-dessous de 140°) et le résidu de la distillation est additionné d'acide sulfurique concentré. Le bromal vient nager à la surface et est séparé par décantation.

Le bromal anhydre ainsi obtenu n'est jamais bien pur et il est préférable de le transformer en hydrate; pour cela, on ajoute au résidu de la distillation une

(1) *Deuts. Chem. Gesellsch.*, 1874, p. 419.

(2) *An. Chem.*, 179-68.

petite quantité d'eau distillée bouillante; en moins de quarante-huit heures, le tout se prend en une masse de bromal hydraté. Cet hydrate est purifié par cristallisations successives dans l'eau et distillé en présence d'acide sulfurique concentré. On obtient ainsi du bromal pur, en recueillant les portions qui passent de 172° à 174°.

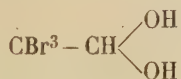
Le bromal anhydre est un liquide incolore à l'état pur, mais se colorant facilement en jaune à l'air et à la lumière.

Il possède une odeur vive, une saveur brûlante; il irrite violemment les muqueuses et provoque les larmes. Cette action sur les yeux est d'autant plus vive que le produit est moins pur et nous avons constaté qu'elle se manifeste fortement toutes les fois qu'on le fait entrer en réaction.

Le bromal dissout le soufre, le phosphore; à son tour, il est très soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Sa densité est 3,34 et il bout sans décomposition à 172°-174° sous la pression normale; il ne se solidifie pas même à —20°.

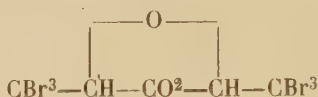
Le bromal est non seulement soluble dans l'eau, mais encore il s'y combine comme le chloral en donnant un corps cristallisé qui a reçu le nom d'hydrate de bromal. Ce corps résulte de l'union d'une molécule d'eau avec une molécule de bromal anhydre; on lui attribue la constitution suivante :



ce qui en fait le glycol tribromoéthylidénique.

Les alcalis, potasse, soude, la chaux réagissent sur lui et le décomposent avec production de bromoforme et de formiaté.

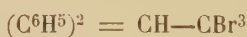
L'acide sulfurique monohydraté est sans action, mais l'acide sulfurique fumant donne la bromalide (1).



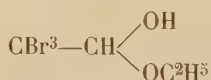
L'acide azotique le transforme en acide tribromacétique fondant à $+150^\circ$.

Le bisulfite de soude s'unit au bromal pour donner un composé cristallisé (2).

En présence d'acide sulfurique, le bromal réagit sur le benzène pour donner le diphenyltribromoéthane (3).



Les alcools réagissent également; c'est ainsi qu'avec l'alcool éthylique on obtient un composé cristallisé fondant à $+44^\circ 5$, l'alcoolate de bromal



et récemment M. Minguin (4) a préparé les bornylates de bromal $+\alpha$ et $-\alpha$.

(1) WALLACH, *An. chem.*, 195-52.

(2) SCHAEFFER, *Deuts. chem. Gesellsch.*, 1871, p. 366.

(3) GUIDO-GOLDSCHMITT, *Deut. chem. Gesellsch.*, 1873, p. 985.

(4) MINGUIN, *B. S. C., Nancy*, t. XVII, n° 4.

Le bromal réagit sur l'acide lactique en solution étherée pour donner la bromalide lactique (1), fondant à 95°-97°. Il s'unit directement à l'acétamide et à l'acide cyanhydrique pour donner avec le premier de ces composés la bromalacétamide (2) $\text{CBr}^3\text{—CHOH—AzH—CO—CH}^3$; avec la seconde le nitrile de l'acide tribromolactique $\text{CBr}^3\text{—CH} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CAz} \end{matrix}$

Enfin, M. Cloëz (3) a obtenu un isomère du bromal, désigné sous le nom de parabromalide et de formule $(\text{C}^2\text{HBr}^3\text{O})^n$, dans l'action du brome sur l'alcool méthylique.

(1) E. KLIMENKO, *J. Pratt. Chem.*, t. XIII, p. 98 ou *B. S. C.*, t. XXVII, p. 63.

(2) R. SCHIFF et TASSINARI, *Deut. chem. Gesells.* 40, p. 1783.

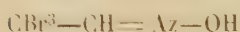
(3) CLOEZ, *An. de chimie et de physique*, t. III, p. 188.

CHAPITRE II

Combinaisons du bromal avec l'hydroxylamine, la phénylhydrazine et l'aniline. —
Action du chloral sur la phénylhydrazine.

α) HYDROXYLAMINE

Aldoxime tribromée.



L'hydroxylamine réagit sur le bromal pour donner naissance à l'aldoxime tribromée $\text{CBr}^3\text{—CH=Az—OH}$.

Cette oxime s'obtient de la façon suivante : on pulvérise finement 14 gr. 95 de bromal hydraté et 13 gr. 90 de chlorhydrate d'hydroxylamine, on mélange intimement et on ajoute environ 50 centimètres cubes d'eau distillée. Le tout est chauffé au bain-marie : le bromal et le sel d'hydroxylamine se dissolvent et il se forme un liquide huileux incolore qui se dépose à la partie inférieure.

Le produit de la réaction est abandonné à lui-même : il se produit à la surface du liquide aqueux de petits cristaux brillants par simple retour à la température ordinaire.

Le liquide huileux s'épaissit à son tour et se prend en quelques heures en une masse solide blanche.

Le produit est essoré, lavé à l'eau pour enlever le bromal et le chlorhydrate d'hydroxylamine, puis séché.

Le corps obtenu est traité par du chloroforme porté à une température d'environ 50° ; il se dissout et par refroidissement dans la glace, la solution chloroformique laisse déposer des cristaux brillants qui sont essorés et séchés.

La concentration de la solution dans le vide fournit une plus forte proportion d'oxime. Une ou deux cristallisations dans le chloroforme donnent un produit pur.

Les cristaux sont peu solubles dans l'eau chaude, très solubles dans l'alcool, l'éther et assez solubles dans le chloroforme.

L'analyse a fourni les résultats suivants :

Dosage du brome

Substance	0,3927
AgBr	0,7426
Br	0,3460

Dosage d'azote

Substance	0,9852
AzH ³	0,0527
Az	0,0434

Combustion

Substance	0,6957
CO ²	0,2046

d'où en centièmes :

Trouvé		Calculé pour $C^3Br^3H^2OAz$	
Br p. 100 . . .	80,43	Br p. 100 . . .	84,08
Az — . . .	4,44	Az — . . .	4,72
C — . . .	7,91	C — . . .	8,10

C'est donc bien l'aldoxime tribromée que nous avons obtenue.

Cette aldoxime fond à $+ 113^{\circ}$.

Traitée par les alcalis, elle ne donne pas de bromoforme, mais se décompose vivement avec dégagement gazeux, le liquide se colorant en jaune verdâtre.

Le gaz qui se dégage est de l'acide carbonique ; la liqueur obtenue renferme du cyanure et du bromure.

β) ACTION DE LA PHÉNYLHYDRAZINE SUR LE BROMAL

Lorsqu'on mélange directement du bromal anhydre avec de la phénylhydrazine à la température ordinaire, on observe un dégagement de chaleur considérable ; il se produit une réaction extrêmement violente avec production de fumées noires chargées d'acide bromhydrique et on obtient finalement un résidu noir brillant à reflets métalliques rappelant assez bien le noir d'aniline.

Si au contraire on dissout séparément le bromal anhydre et la phénylhydrazine dans de l'éther absolu et si on mélange les deux solutions, on observe encore une élévation de température, mais la réaction est relativement calme.

Par refroidissement on remarque la formation de belles aiguilles brillantes ; la proportion de ces aiguilles va en croissant avec le temps.

Les cristaux recueillis par filtration ont été lavés à l'éther anhydre glacé et séchés dans le vide sulfurique. Agglomérés, ils ont l'aspect de masses feuilletées, douces au toucher, à reflets soyeux.

Leur point de fusion est $+ 204^{\circ}$; ils sont très solubles dans l'eau et ils fournissent les résultats analytiques ci-après :

Br p. 100	41,65
Az —	14,49

La solubilité dans l'eau, le point de fusion et les chiffres ci-dessus indiquent que nous nous trouvons tout simplement en présence de bromhydrate de phénylhydrazine.

Le pourcentage en brome et en azote de ce composé est en effet de 42,10 p. 100 pour le brome et 14,73 p. 100 pour l'azote.

Le liquide éthéré, débarrassé du bromhydrate de phénylhydrazine insoluble ou à peu près insoluble dans l'éther, est traité par l'éther de pétrole. Ce dernier précipite des flocons blanchâtres ; ces flocons sont redissous dans l'éther anhydre qui sépare encore des traces de bromhydrate de phénylhydrazine. La solution éthérée filtrée est précipitée de nouveau par l'éther de pétrole. Le produit obtenu, d'ailleurs en très petite quantité, est essoré, lavé à l'éther de pétrole et séché dans le vide sulfurique.

Il brunit rapidement pendant la dessiccation, puis

se décompose brusquement en donnant des flots d'acide bromhydrique.

Si, au lieu d'opérer avec le bromal anhydre on utilise le bromal hydraté, on observe les mêmes phénomènes : formation de bromhydrate de phénylhydrazine, puis obtention du même produit altérable par précipitation de la liqueur par l'éther de pétrole.

L'altération rapide du composé, avant même d'atteindre la limite de la dessiccation, ne permet pas d'analyser ce corps et par suite de déterminer sa nature.

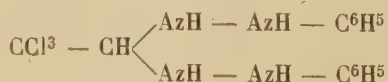
L'action du chloral sur la phénylhydrazine a été étudiée par Reisenegger (1) d'une part, par M. Causse (2) d'autre part.

Tous deux sont arrivés à la même conclusion : obtention d'un produit décomposable pendant la dessiccation, et par suite non analysable.

Reisenegger conclut par analogie avec les autres aldéhydes à la formation de l'hydrazone :



M. Causse admet la formation d'un corps dérivant de l'action de deux molécules de phénylhydrazine sur une molécule de chloral, c'est-à-dire le composé :



(1) REISENEGGER, *Deut. chem. Gesellect.* 16-664.

(2) CAUSSE, *B.S.C.* 3^e série, t. XVII, n^o 11.

L'étude des combinaisons du bromal que nous présentons dans ce travail nous avait permis de constater une différence de stabilité notable entre ces combinaisons et les composés similaires du chloral ; dans le cas du bromal, les produits sont plus difficiles à obtenir purs par suite de réactions secondaires. Nous nous sommes demandé s'il n'y avait pas lieu de chercher à réaliser dans des conditions plus favorables la combinaison du chloral et de la phénylhydrazine, conditions permettant l'analyse de façon à trancher la question dans un sens ou dans l'autre.

Nous avons opéré de la manière suivante: on dissout 3 gr. 5 de chloral anhydre et 2 gr. 70 de phénylhydrazine séparément dans un peu d'éther absolu et on mélange les solutions éthérées. La proportion totale d'éther employé est de 27 grammes pour les doses ci-dessus. Il se produit simplement un léger louche. Le liquide a été concentré au $\frac{1}{5}$ de son volume ; pendant cette concentration il se forme un léger précipité. La solution éthérée, filtrée pour séparer une très petite quantité de chlorhydrate de phénylhydrazine, a été précipitée par l'éther de pétrole. On obtient immédiatement des flocons blancs, en si grande abondance que le tout se prend pour ainsi dire en masse.

Le produit essoré est redissous dans l'éther absolu et la solution éthérée est précipitée de nouveau par l'éther de pétrole. La masse blanche obtenue est essorée, lavée à l'éther de pétrole et avec un peu d'éther anhydre glacé, puis séchée quelque temps dans un courant d'air sec et enfin dans le vide sulfurique.

Le composé s'altère au bout d'un certain temps : il se colore d'abord en rose, puis l'altération devenant plus profonde, la masse brunit, et enfin il y a décomposition vive avec départ d'acide chlorhydrique. La présence d'ammoniaque dans l'atmosphère du laboratoire ou l'approche d'une baguette chargée d'ammoniaque active la décomposition qui est alors instantanée. Toutefois notre produit s'altère moins vite que dans le cas du bromal et il nous a paru possible d'arriver à en déterminer la composition.

Nous avons commencé par étudier la marche de la décomposition, de façon à déterminer d'une manière précise le temps dont nous pouvions disposer pour l'analyse.

Les cristaux essorés, lavés et séchés dans l'air sec pendant une dizaine de minutes, puis placés dans le vide sulfurique, se colorent en rose au bout de vingt-cinq minutes ; après quarante minutes, ils se colorent en brun et enfin après cinquante minutes, ils se décomposent avec dégagement d'acide chlorhydrique.

Le résidu, lorsqu'on opère sur de grandes masses, ne possède plus l'apparence cristalline ; mais si on agit sur de petites quantités, il conserve l'aspect aiguillé du corps primitif.

Connaissant la marche de l'altération, nous avons pu avec fruit réaliser l'analyse du composé.

Les cristaux après essorage, lavage à l'éther de pétrole et à l'éther absolu ont été séchés pendant dix minutes dans un courant d'air, puis placés pendant dix autres minutes dans le vide sulfurique.

Nous nous trouvions donc dans les conditions voulues pour ne pas avoir d'altération d'après ce qui a été dit plus haut et d'autre part il est certain que le composé était sec, puisque nous n'avions à chasser que de l'éther de pétrole léger (20-40) et de l'éther anhydre.

L'analyse nous a donné les résultats suivants :

Dosage du chlore

Substance	0,1472
AgCl	0,2056

Dosage d'azote

Substance	0,1952
Azote, 17 c.c. 05 à 0° et à 760 ^{mm}	

d'où en centièmes :

Trouvé		Calculé pour $C^6H^5 - AzH - Az = CH - CCl^3$	
—		—	
Cl p. 100 . . .	43,33	Cl p. 100 . . .	44,84
Az —	11,25	Az —	11,78

Ces résultats prouvent d'une manière certaine la formation de la phénylchloralhydrazone $CCl^3 - CH = Az - AzH - C^6H^5$. C'est donc l'hypothèse de Reisenegger (1) qui est exacte; la réaction se passe entre une molécule de chloral et une molécule de phénylhydrazine et non pas avec deux molécules ainsi que le supposait M. Causse (2).

(1) *Deut. chem. Gesellsch.*, 16-664.

(2) *B. S. C.*, 1897, 3^e série, t. XVII, n° 11.

La marche de la décomposition et les produits intermédiaires et ultimes de cette décomposition correspondent bien à ceux indiqués par M. Causse.

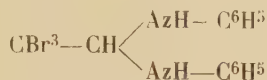
Nous ferons remarquer cependant que M. Causse s'est placé dans des conditions tout à fait différentes : mais comme il a observé la formation d'un corps altérable dont les produits de décomposition sont absolument analogues à ceux que fournit la chloral-phénylhydrazone, il est bien vraisemblable que, même dans les conditions où il a opéré, c'est cette même hydrazone qui prend naissance.

En substituant dans cette réaction le chloral hydraté au chloral anhydre, nous avons observé les mêmes phénomènes, c'est-à-dire formation de chlorhydrate de phénylhydrazine et production de l'hydrazone précipitable par l'éther de pétrole : dans ce cas il se forme beaucoup plus de chlorhydrate de phénylhydrazine.

Ces résultats acquis nous permettent d'expliquer l'action du bromal sur la phénylhydrazine. Il est bien évident qu'il se forme comme dans le cas du chloral l'hydrazone $C^6H^5-AzH-Az=CH-CBr^3$ mais cette hydrazone s'altère beaucoup plus rapidement comme il fallait s'y attendre étant donnée la stabilité moins grande du bromal. Cette différence de stabilité est vérifiée directement ici par la formation en très grande abondance de bromhydrate de phénylhydrazine : la proportion de chlorhydrate de phénylhydrazine obtenue dans les mêmes conditions est à beaucoup près bien inférieure.

γ) ACTION DE L'ANILINE SUR LE BROMAL

Tribromoéthylidènediphénylamine



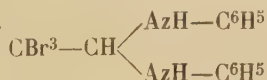
Ce corps résulte de la réaction du bromal hydraté sur l'aniline.

En mélangeant des solutions éthérées de bromal hydraté et d'aniline (une molécule de bromal pour deux d'aniline) on constate un échauffement du mélange et la séparation presque immédiate de cristaux jaunâtres.

Ces cristaux sont constitués par du bromhydrate d'aniline.

L'éther évaporé au bain-marie laisse une masse visqueuse rougeâtre, qui s'épaissit à la longue et devient solide en quelques jours. Cette masse est dissoute dans l'alcool chaud employé en petite quantité (poids égal d'alcool et de produit); on ajoute à la solution de l'éther qui sépare encore une certaine quantité de bromhydrate d'aniline; on filtre, on chasse l'éther au bain-marie et on abandonne la solution alcoolique à elle-même; en moins de quarante-huit heures, il se dépose des cristaux jaunes qu'on essore, qu'on lave avec un peu d'alcool absolu, puis à l'eau distillée et qu'on sèche.

Ces cristaux représentent le composé



Le moyen le plus pratique et le plus rapide de l'obtenir est le suivant : on chauffe doucement au bain-marie une molécule de bromal hydraté et deux molécules d'aniline. Le bromal se dissout avec élimination d'eau et il se produit une masse visqueuse rougeâtre. On enlève à l'aide de papier buvard la plus grande quantité de l'eau formée et on dissout la masse encore chaude dans son poids d'alcool absolu. Il se sépare dans les vingt-quatre heures des cristaux jaunes qui sont recueillis, lavés à l'éther, puis à l'eau distillée pour enlever le bromhydrate d'aniline qui a pu se former et séchés.

Dans cette réaction il se développe une odeur désagréable, odeur accentuée encore par la dissolution de la masse dans l'alcool. Cette odeur est celle de la phénylcarbylamine.

Dans les deux cas le corps obtenu est identique et donne les chiffres suivants à l'analyse :

Dosage du brome.

Poids de substance	0,4984
AgBr	0,6204
Br	0,2640

Dosage d'azote.

Poids de substance	1,1233
AzH ³	0,0871
Az	0,0693

Combustion.

Poids de substance	0,3921
CO ²	0,5331
H ² O.	0,4053

d'où en centièmes :

Trouvé		Calculé pour $C^{14}Br^8H^{13}Az^2$	
—		—	
Br p. 100 . . .	52,97	Br	53,45
Az — . . .	6,17	Az	6,23
C — . . .	37,10	C	37,44
H — . . .	2,99	H	2,87

Les cristaux sont jaunes, légèrement verdâtres, possédant une très légère odeur de carbylamine.

Ils sont insolubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool et l'éther.

Ils fondent à 80° en un liquide vert foncé; la couleur verte s'accroît d'ailleurs avec la température: vers 100° elle passe au bleu noir et enfin à 110° le produit se décompose avec violence.

Les alcalis attaquent ce composé sans formation de bromoforme.

ACTION DU BROMAL ANHYDRE SUR L'ANILINE

Si l'on remplace le bromal hydraté par le bromal anhydre, le simple mélange des deux corps donne lieu à une très forte élévation de température; le mélange se trouble d'une façon presque imperceptible et par refroidissement il reste une masse visqueuse rouge.

Cette masse traitée par l'éther absolu se dissout partiellement; la partie insoluble, qui est d'ailleurs en assez forte proportion, n'est pas autre chose que du bromhydrate d'aniline.

La solution étherée est traitée par l'éther de pétrole léger ; on n'observe aucune précipitation et ce n'est que vingt-quatre heures après environ qu'il se dépose une certaine quantité de cristaux jaunes. L'éther de pétrole séparé par décantation, il reste un mélange de cristaux et d'une matière visqueuse. Ce mélange est traité par l'éther absolu ; la partie visqueuse se dissout, les cristaux restent insolubles.

Ces derniers essorés, lavés à l'éther et séchés sont formés par du bromhydrate d'aniline ; la solution étherée, évaporée laisse un résidu goudronneux rougeâtre qu'il n'a pas été possible de faire cristalliser.

De toutes ces observations il résulte que le bromal hydraté réagit sur l'aniline pour donner la tri-bromoéthylidènediphénylamine ; il y a production simultanée d'une certaine quantité de bromhydrate d'aniline ; le bromal anhydre réagit avec beaucoup plus de violence et il se fait en presque totalité du bromhydrate d'aniline.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE III

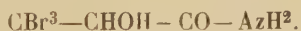
Combinaisons du bromal avec les dérivés amidés.

Le bromal a été combiné, comme on l'a vu plus haut, avec l'acétamide. C'est le seul corps obtenu dans cette série.

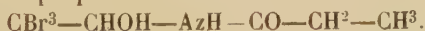
Nous avons cherché à réaliser dans le groupe des composés amidés quelques dérivés du bromal comparables à la chloralamide, à la chloralurée, au chloraluréthane, etc.

Nous avons préparé :

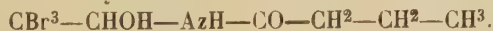
A. — Bromalformiamide



B. — Bromalpropionamide



C. — Bromalbutyramide

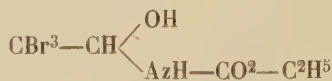


D. — Bromalbenzamide



Ces quatre composés résultent de l'union d'une molécule de bromal anhydre avec une molécule de formiamide, de propionamide, de butyramide et de benzamide.

E. — Bromaluréthane



combinaison d'une molécule d'uréthane avec une molécule de bromal anhydre.

F. — Bromalurée, $\text{CBr}^3\text{—CHOH—AzH—CO—AzH}^2$, corps résultant de l'action d'une molécule d'urée sur une molécule de bromal anhydre.

A. — BROMALFORMIAMIDE



Ce composé se prépare facilement de la façon suivante : on mélange poids moléculaires égaux de bromal anhydre et de formiamide ; le mélange s'échauffe notablement mais reste limpide et liquide.

Abandonné à lui-même, il se prend en quelques jours en une masse solide blanche.

Cette masse est dissoute dans l'eau bouillante ; la solution par refroidissement laisse déposer des cristaux brillants, très légers, que l'on recueille sur un filtre et qu'on sèche.

Une ou deux cristallisations dans l'eau donnent un produit pur qui fournit à l'analyse les résultats suivants ;

Dosage du brome.

Poids de substance	0,3965
AgBr	0,6815
Br	0,2900

Dosage d'azote.

Poids de substance	1,3789
AzH ³	0,0734
Az	0,0605

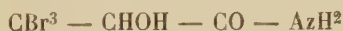
Combustion.

Poids de substance	0,5787
CO ²	0,2398
H ² O	0,0682

d'où en centièmes :

Trouvé	Calculé pour C ³ Br ³ O ² H ⁴ Az
Br p. 100 73,16	Br 73,61
Az — 4,39	Az 4,29
C — 11,34	C 11,04
H — 1,31	H 1,22

La combinaison formée répond donc bien à un composé équimoléculaire de bromal anhydre et de formiamide et peut être représentée par la formule :



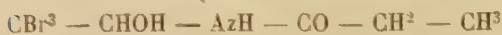
La bromalformiamide a l'aspect d'une poudre cristalline blanche, légère, inodore et sans saveur.

Elle est assez soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, très soluble dans l'acide acétique, cristallisable.

Elle fond à + 116°.

Les alcalis la décomposent vivement à chaud, avec production de bromoforme et de gaz ammoniac. Soumise à la distillation, elle se dedouble en donnant de la formiamide et du bromal.

B. — BROMALPROPIONAMIDE



La combinaison du bromal et de la propionamide a été réalisée par la méthode suivante. Nous avons mélangé 14 gr. 05 de bromal anhydre et 3 gr. 65 de propionamide, puis nous avons placé le mélange au bain-marie : l'amide se dissout dans le bromal et en maintenant le liquide au bain-marie, nous avons constaté la prise en masse de ce liquide.

La solidification s'accompagne d'une élévation de température, ce qui fait prendre au produit une teinte jaunâtre.

Le corps solide obtenu a été dissous dans l'acide acétique chaud : par refroidissement, l'acide laisse déposer des cristaux blancs qu'on essore, qu'on lave avec un peu d'alcool, qu'on laisse pendant quelque temps dans un dessiccateur à potasse et qu'on sèche.

Une ou deux cristallisations suffisent pour donner un produit pur.

L'analyse des cristaux donne les résultats indiqués ci-après :

Dosage de brome.

Poids de substance	0,3967
AgBr	0,6258
Br	0,2663

Dosage d'azote.

Poids de substance	4,3456
AzH ³	0,0596
Az	0,0494

Combustion.

Poids de substance	0,6754
CO ²	0,4425

d'où en centièmes :

Trouvé	Calculé pour C ⁵ H ⁹ O ² Br ² Az
—	—
Br p. 100. . . 67,43	Br p. 100. . . 67,79
Az — . . . 3,65	Az — . . . 3,94
C — ¹ . . . 46,67	C — . . . 46,94

La bromalpropionamide est peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude, notablement soluble dans l'alcool, le benzène, peu soluble dans l'éther

Elle fond à + 152°.

C. — BROMALBUTYRAMIDE.



La préparation de ce composé est calquée exactement sur la précédente.

En opérant de la même façon on obtient un corps cristallisé incolore qui donne à l'analyse les chiffres suivants :

Dosage de brome.

Poids de substance	0,4233
AgBr.	0,6425
Br.	0,2734

Dosage d'azote.

Poids de substance	1,3322
AzH ³	0,0631
Az	0,0520

Combustion.

Poids de substance	0,6624
CO ²	0,4743

d'où en centièmes :

Trouvé		Calculé pour C ⁶ H ¹⁰ O ³ Br ³ Az	
Br p. 100. . .	64,59	Br	65,24
Az — . . .	3,94	Az	3,80
C — . . .	19,63	C.	49,56

La bromalbutyramide est assez soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'alcool, le benzène, l'acide acétique cristallisable, et fort peu soluble dans l'éther. Elle fond à + 134°.

D. — BROMALBENZAMIDE



Nous avons obtenu cette amide de façon identique par dissolution et maintient au bain-marie jusqu'à solidification d'un mélange équimoléculaire de bromal anhydre et de benzamide.

L'amide est purifiée par cristallisation dans l'acide acétique cristallisable.

Ce corps après dessiccation nous a donné, au point de vue composition, les chiffres ci-dessous :

Dosage de Brome.

Poids de substance	0,5519
AgBr	0,7712
Br	0,3282

Dosage d'azote.

Poids de substance	4,1222
AzH ³	0,0464
Az	0,0380

Combustion.

Poids de substance	0,6267
CO ²	0,6112
H ² O	0,1157

d'où en centièmes :

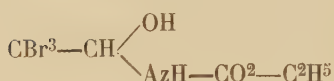
Trouvé		Calculé pour C ⁹ H ⁵ Br ³ O ² Az	
Br p. 100 . . .	59,47	Br	59,70
Az — . . .	3,39	Az	3,48
C — . . .	26,61	C	26,86
H — . . .	2,07	H	4,99

Cette analyse confirme la formation de la bromalbenzamide par l'union d'une molécule de bromal anhydre avec une molécule de benzamide.

Ce composé est inodore, peu soluble dans l'eau froide, assez soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'alcool, dans le benzène, et presque insoluble dans l'éther. Il fond à + 138°.

CHAPITRE IV

α) BROMALURÉTHANE



Pour obtenir cette combinaison nous avons utilisé le procédé suivant :

On prépare une solution d'uréthane dans le bromal anhydre (les deux corps sont pris dans le rapport de leurs poids moléculaires) et on ajoute à la solution de l'acide bromhydrique concentré. On observe un dégagement de chaleur et en quelques heures le tout se solidifie. La masse solide est légèrement teintée de jaune.

Le produit de la réaction est dissous dans l'alcool éthéré (alcool et éther volumes égaux) et par évaporation spontanée de l'éther, il se dépose des cristaux aiguillés, incolores. Ces cristaux fournissent à l'analyse les données suivantes :

Dosage de brome.

Poids de substance	0,5493
AgBr	0,8321
Br	0,3541

Dosage d'azote.

Poids de substance	4,2345
AzH ³	0,0544
Az	0,0448

Combustion.

Poids de substance	0,7328
CO ²	0,4279
H ² O.	0,4533

d'où en centièmes :

Trouvé		Calculé pour C ⁵ Br ³ O ³ H ⁵ Az
—		—
Br p. 100.	64,47	Br. 64,86
Az —	3,63	Az. 3,78
C —	45,93	C 46,24
H —	2,33	H 2,16

Les cristaux sont très peu solubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool, l'éther et l'alcool étheré.

Ils fondent à + 132°.

Les alcalis les décomposent avec formation de bromoforme.

Nous nous sommes aperçu, après avoir obtenu les résultats ci-dessus, que cette combinaison avait été faite par Bischoff (1) en faisant réagir l'acide chlorhydrique sur l'uréthane en solution dans le bromal, dissolvant la masse solide obtenue dans l'alcool chaud et précipitant ensuite par l'eau.

(1) *Deut. chem. Gesellschaft*, 1874, p. 626.

Le composé est décrit par Bischoff comme ayant l'aspect d'une poudre amorphe; on a vu plus haut qu'il n'en est rien et que le bromaluréthane est nettement cristallisé.

β) BROMALURÉE



Nous avons obtenu ce composé en ajoutant simplement une solution concentrée de bromal à une solution saturée d'urée en excès.

Il se dépose assez rapidement un magma de cristaux qu'on recueille sur un filtre, qu'on lave à l'eau et que l'on sèche.

L'analyse donne les chiffres consignés dans le tableau ci-après :

Dosage de brome.

Poids de substance	0,4567
AgBr	0,7480
Br.	0,3183

Dosage d'azote.

Poids de substance	0,9785
AzH ³	0,0948
Az	0,0780

Combustion.

Poids de substance	0,6957
CO ²	0,2629
H ² O	0,0990

d'où :

Trouvé		Calculé pour $C^3Br^3O^2Az^2H^2$	
—		—	
Br p. 100.	 69,71	Br	70,38
Az —	 7,98	Az	8,24
C —	 40,34	C	40,55
H —	 4,59	H	4,46

La bromalurée est cristallisée, blanche, dépourvue d'odeur et douée d'une saveur légèrement amère.

Elle est assez soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et très peu soluble dans l'éther.

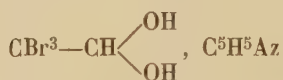
Elle fond vers 130° en se décomposant.

Les alcalis l'attaquent avec production de bromoforme;

CHAPITRE V

Combinaisons du bromal avec les noyaux azotés : pyridine, quinoléine, antipyrine et pyramidon.

A. — PYRIDINE. — BROMALPYRIDINE



En mélangeant à la température ordinaire molécules égales de bromal hydraté et de pyridine, on constate une légère élévation de température en même temps que la dissolution du bromal dans la pyridine.

Le produit liquide abandonné à lui-même laisse apercevoir au bout de quelque temps des cristaux incolores qui ne tardent pas à envahir la masse.

Une faible élévation de température au bain-marie semble faciliter la réaction et souvent par simple refroidissement le corps formé cristallise.

Les cristaux obtenus, séchés sur des plaques poreuses, puis sur du papier à filtrer, sont blancs,

brillants et possèdent l'odeur de la pyridine. Abandonnés à eux-mêmes, ces cristaux s'altèrent avec le temps, ils se ramollissent peu à peu et finissent par se liquéfier.

Ils fondent à $+ 42^{\circ}$ en un liquide incolore.

Ils sont solubles dans l'eau, l'alcool, l'éther; mais ces dissolvants les dissocient et le composé ne recristallise pas. La cristallisation n'a lieu qu'après abandon par départ du dissolvant d'un liquide analogue à celui que nous avons obtenu dans la préparation :

Dosage de Brome

Poids de substance	0,4394
AgBr	0,6744
Br	0,2868

Dosage d'azote

Poids de substance	4,3348
AzH ³	0,0642
Az	0,0529

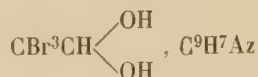
Combustion

Poids de substance	0,6678
CO ²	0,5749

d'où en centièmes :

Trouvé		Calculé pour C ⁷ Br ³ H ⁶ O ² Az	
—		—	
Br p. 400	65,29	Br p. 400	66,66
Az —	3,97	Az —	3,88
C —	23,49	C —	23,34

B. — QUINOLÉINE. — BROMALQUINOLÉINE



Ce composé s'obtient soit en mélangeant des solutions étherées de bromal hydraté et de quinoléine, soit en dissolvant le bromal hydraté dans la quinoléine. Cette dissolution se fait avec dégagement de chaleur.

Dans le premier cas, l'éther évaporé laisse une masse visqueuse jaune rougeâtre identique à celle obtenue par simple mélange.

Dans les deux cas d'ailleurs la masse visqueuse cristallise difficilement et ce n'est qu'à la longue et à la suite d'agitations répétées qu'il se forme de petits cristaux qui envahissent la masse.

Le produit obtenu, essoré sur des assiettes, a l'aspect d'une poudre blanche légèrement jaunâtre, douce au toucher, possédant encore l'odeur propre de la quinoléine.

Point de fusion $+ 57^\circ$

Cette poudre est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther. Ces dissolvants la dissocient du reste comme la combinaison précédente.

Les cristaux s'altèrent avec le temps ; ils jaunissent d'abord, puis brunissent et enfin se transforment en une masse visqueuse.

L'analyse donne les résultats ci-contre ;

Dosage de brome

Poids de substance	0,3927
AgBr	0,5294
Br	0,2253

Dosage d'azote

Poids de substance	4,3555
AzH ³	0,0579
Az	0,0478

d'où en centièmes :

Trouvé	Calculé pour C ¹¹ Br ³ O ² H ¹⁰ Az
—	—
Br p. 100 . . . 57,39	Br p. 100 . . . 58,53
Az — . . . 3,53	Az — . . . 3,41

**Remarques sur les combinaisons précédentes
du bromal avec la pyridine et la quinoléine.**

Les analyses des deux composés que nous venons de décrire se traduisent par une différence appréciable entre les chiffres trouvés et le pourcentage théorique, soit en particulier pour le brome :

1,37 p. 100 pour la pyridine
1,14 — — — quinoléine.

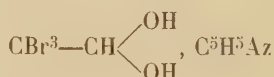
Ces différences assez notables en apparence doivent être sensiblement réduites si l'on tient compte de l'écart admis habituellement entre la théorie et la pratique.

Le dosage du brome correspond à une différence très faible en bromal.

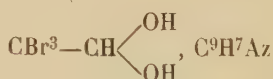
Cet écart s'explique facilement par les raisons suivantes: nous avons affaire à des combinaisons moléculaires dissociées dans tous les solvants et, par conséquent, impossibles à purifier par cristallisation; il était fatal, dans ces conditions, qu'un peu de pyridine ou de quinoléine imprégnât les cristaux et ceci est corroboré par l'odeur conservée par ces deux combinaisons.

En somme, s'il y a un léger doute sur la pureté de ces composés et si les points de fusion ne peuvent être considérés que comme très approximatifs, il n'y a pas le moindre doute sur l'existence:

1° D'une combinaison molécule à molécule de bromal hydraté et de pyridine:



2° D'une combinaison d'une molécule de quinoléine avec une molécule de bromal hydraté:



Nous avons tenu à signaler l'existence de ces deux composés de façon à établir un parallèle avec les combinaisons similaires du chloral.

On sait que le chloral forme avec la quinoléine une combinaison équimoléculaire qui s'obtient facilement:

par contre, nous n'avons rien trouvé en ce qui concerne les rapports du chloral avec la pyridine.

Nous avons alors essayé de préparer la combinaison du chloral avec la pyridine et les résultats de nos recherches établissent une différence marquée entre le chloral et le bromal.

Celui-ci, ainsi que nous venons de l'exposer, donne un composé solide ; celui-là, au contraire, n'en donne pas.

Le chloral se dissout effectivement dans la pyridine avec élévation de température, mais le produit de la réaction reste liquide et ne cristallise pas même lorsqu'on le maintient quelque temps à une température de -20° .

CHAPITRE VI

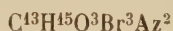
Combinaisons du bromal et de la phényldiméthylpyrrazolone (antipyrine).

Nous avons obtenu deux combinaisons du bromal avec l'antipyrine.

I. — Un composé renfermant une molécule de bromal hydraté et une molécule d'antipyrine, c'est-à-dire la *monobromalantipyrine*.

II. — Une combinaison résultant de l'union de deux molécules de bromal hydraté avec une molécule d'antipyrine, soit la *dibromalantipyrine*.

MONOBROMALANTIPYRINE



Pour obtenir ce composé, on prépare d'une part une solution d'hydrate de bromal :

Bromal hydraté	44 gr. 95
Eau distillée	40 c.c.

d'autre part une solution d'antipyrine :

Antipyrine	9 gr. 4
Eau distillée.	40 c.c.

et on mélange les deux solutions. Le mélange devient laiteux et laisse déposer un liquide huileux, jaunâtre. Ce liquide, séparé par décantation de la couche surnageante, donne en moins de vingt-quatre à quarante-huit heures de gros cristaux très légèrement colorés en jaune.

Ces cristaux sont séchés et conservés en flacons secs.

Les eaux-mères abandonnent assez rapidement de magnifiques cristaux blancs que l'on sépare par filtration : ces cristaux sont séchés et mis de côté.

En opérant dans les conditions de concentration indiquées ci-dessus, on obtient environ les deux tiers du rendement théorique en monobromalantipyrine.

L'analyse nous a donné les résultats suivants :

Dosage de brome.

Substance	0,5237
AgBr.	0,5978
Br	0,2543

Dosage d'azote.

Substance	4,0213
AzH ³	0,0698
Az	0,0579

Combustion.

Substance	0,3137
CO ²	0,3649
H ² O.	0,0906

d'où en centièmes :

Trouvé	Calculé pour C ¹³ H ¹⁵ O ³ Br ³ Az ²
Br p. 100. 48,6	Br p. 100. 49,2
Az — 5,67	Az — 5,79
C — 31,73	C — 32,03
H — 3,21	H — 3,07

Ce corps se présente en cristaux légèrement colorés, inodores et de saveur légèrement piquante.

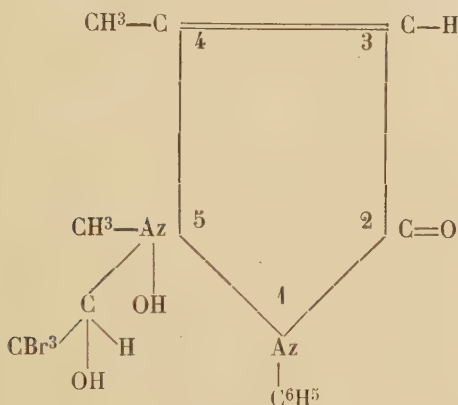
Il est soluble dans l'eau (ce véhicule en dissout 3,84 p. 100 environ à la température ordinaire de + 15°), très soluble dans l'alcool, assez soluble dans l'éther et presque insoluble dans le chloroforme et le sulfure de carbone.

Il fond à + 68°-69° en un liquide transparent incolore.

Au point de vue chimique, il possède à la fois les propriétés du bromal et celles de l'antipyrine.

C'est ainsi qu'en présence des alcalis il donne du bromoforme et qu'il réduit la liqueur de Fehling (réactions du bromal); d'autre part il donne avec le perchlorure de fer la coloration rouge sang que donne l'antipyrine avec ce composé. L'acide azotique nitreux lui communique également la coloration verte à froid et la coloration rouge vif à chaud, caractéristiques de l'antipyrine.

Par analogie, nous adopterons comme formule de constitution de la monobromalantipyrine la formule donnée par MM. Béhal et Choay (1) pour la monochloralantipyrine, c'est-à-dire fixation de la molécule de bromal sur l'azote méthylé.



Nous rappellerons que MM. Béhal et Choay justifient la formule de la monochloralantipyrine par l'inaltérabilité des propriétés du noyau antipyrine, par le caractère électronégatif du chloral et par l'étude du dérivé acétylé qui leur a permis d'établir la probabilité que le chloral est fixé directement par le carbone, un oxhydryle se détachant pour se fixer sur l'atome d'azote.

La formule ci-dessus se justifie par les mêmes arguments. En effet, les propriétés du noyau antipyrine n'étant pas modifiées, il est probable que ce noyau n'est lui-même pas modifié, et que c'est l'un des

(1) BÉHAL et CHOAY, *J. de Phar. et de chimie*, t. XXI, p. 539.

atomes d'azote trivalent qui est passé à l'état penta-valent ; d'autre part, le bromal électronégatif se fixe vraisemblablement sur l'azote méthylé, c'est-à-dire sur l'azote basique.

DIBROMALANTIPYRINE



Cette combinaison s'obtient en mélangeant les solutions suivantes :

I.	Bromal hydraté	14,95
	Eau distillée	40 c.c.
II.	Antipyrine	4,7
	Eau distillée	5 c.c.

Il se produit de suite un trouble laiteux et il se sépare un liquide huileux jaunâtre. Ce liquide séparé des eaux-mères et abandonné à lui-même se prend en une masse d'aiguilles légèrement colorées.

Les eaux-mères abandonnent à leur tour des cristaux parfaitement blancs, qu'on recueille et qu'on sèche.

Les cristaux provenant du liquide huileux sont purifiés par cristallisation dans l'eau; celle-ci les laisse incolores. On les ajoute aux précédents après essorage et dessiccation.

L'analyse nous a fourni les chiffres ci-dessous :

Dosage de brome.

Substance	0,3561
AgBr	0,5077
Br	0,2160

Dosage d'azote.

Substance	1,3998
AzH ³	0,0582
Az	0,0480

Combustion.

Substance	0,4793
CO ²	0,3975
H ² O	0,1039

d'où en centièmes :

Trouvé	Calculé pour C ¹⁵ H ¹⁸ O ⁵ Az ² Br ⁶
—	• —
Br p. 100. 60,66	Br p. 100. 61
Az — 3,43	Az — 3,56
C — 22,61	C — 22,90
H — 2,40	H — 2,29

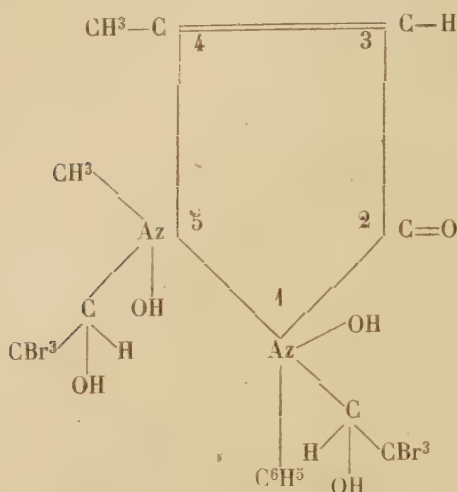
La dibromalantipyrine est en cristaux incolores, inodores, de saveur presque nulle, solubles dans l'eau (la solubilité est très légèrement inférieure à celle de la monobromalantipyrine), très solubles dans l'alcool, moins solubles dans l'éther et sensiblement insolubles dans le chloroforme et le sulfure de carbone.

Elle fond à +76°.

Elle possède, comme le composé précédent, les réactions du bromal et de l'antipyrine.

De même que pour la monobromalantipyrine, nous adopterons encore la formule proposée par

MM. Béhal et Choay (1) pour la dichloralantipyrine, c'est-à-dire :



ACTION DE L'EAU SUR LES DEUX BROMALANTIPYRINES

On a vu plus haut que ces deux combinaisons sont solubles dans l'eau, et que la solubilité de la dibromalantipyrine est légèrement inférieure à celle de la monobromalantipyrine.

L'eau ne se borne pas à jouer ici le rôle de simple dissolvant ; elle agit encore comme agent de dissociation, tout au moins en ce qui regarde la monobromalantipyrine.

En effet, lorsqu'on prépare une solution de ce dernier corps, solution saturée à une température supérieure à la température normale, on obtient par

(1) BÉHAL et CHOAY, *loc. cit.*

refroidissement un dépôt de cristaux constitués par de la dibromalantipyrine.

Les cristaux provenant des eaux-mères de la préparation de la monobromalantipyrine ont également la constitution de la dibromalantipyrine (l'identification est faite par l'analyse et le point de fusion) ; de là, l'indication de les mettre de côté, lors de la préparation de notre première combinaison.

On n'observe rien de semblable avec la dibromalantipyrine.

Ces remarques nous conduisent à admettre la dissociation par l'eau de la monobromalantipyrine avec production de dibromalantipyrine résultant de l'union du bromal devenu libre avec de la monobromalantipyrine non dissociée.

Le composé stable en solution aqueuse ou du moins paraissant tel est donc ici la dibromalantipyrine.

Ce fait semble en opposition avec ce qui a été constaté pour les composés similaires du chloral.

MM. Béhal et Choay (1) ont en effet remarqué que la dichloralantipyrine est dissociée par l'eau avec production partielle de monochloralantipyrine ; ici non seulement c'est l'inverse qui se produit, mais encore la dissociation semble être complète, tous les cristaux qui se déposent ayant la composition de la dibromalantipyrine.

Cette contradiction n'est qu'apparente. En effet, la monochloralantipyrine est moins soluble que la

(1) BÉHAL et CHOAY, *J. de ph. et de chimie*, tome XXI, p. 539.

dichloralantipyrine; la dibromalantipyrine est au contraire moins soluble que la monochloralantipyrine; dans les deux cas c'est le composé le moins soluble qui se dépose. Il s'établit en réalité dans la solution un équilibre et le corps le moins soluble se dépose quand la concentration est suffisante.

Ces observations prouvent surabondamment la dissociation de la monobromalantipyrine en solution aqueuse; nous nous sommes demandé si la dissociation était totale et surtout si la dibromalantipyrine n'était pas dissociée aussi en solution aqueuse; pour cela nous nous sommes adressé à la cryoscopie.

Nous avons cryoscopé deux solutions de monobromalantipyrine et de dibromalantipyrine renfermant chacune 3 p. 100 de substance.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-contre :

Abaissement moléculaire observé :

Monobromalantipyrine		Dibromalantipyrine	
—		—	
I	II	I	II
0°23	0°22	0°22	0°21

S'il n'y a pas dissociation, l'abaissement moléculaire C, donné par la formule :

$$M = K \times \frac{P}{C}$$

devrait être de 0°11 pour la monobromalantipyrine et de 0°07 pour la dibromalantipyrine.

Ces expériences prouvent indubitablement la dissociation de ces deux produits en solution aqueuse et la dissociation semble totale puisque les abaisséments moléculaires calculés avec la formule ci-dessus et en admettant la dissociation totale doivent être représentés par les chiffres 0°22 et 0°21, chiffres qui concordent avec les expériences relatées plus haut.

Dosage des deux bromalantipyrines.

M. Bougault (1) en étudiant les combinaisons de l'iode et de l'antipyrine puis de l'iode, de l'antipyrine et du bichlorure de mercure a décrit un procédé rapide de dosage de l'antipyrine.

Le procédé consiste à verser de l'iode en solution alcoolique jusqu'à coloration jaune dans une solution alcoolique d'antipyrine à titrer en présence de sublimé corrosif également en dissolution dans l'alcool.

M. Bougault (2) a montré ensuite que le procédé s'applique au dosage de l'hypnal.

Étant données les analogies étroites signalées plus haut entre les chloralantipyrines et les bromalantipyrines il était intéressant d'essayer d'appliquer cette méthode à nos composés.

(1) *Journal de pharmacie et de chimie*, 6^e série, t. VII, n° 4, page 161.

(2) — — — — — 6^e série, t. XI, n° 3, page 97.

Cette hypothèse s'est trouvée vérifiée par l'expérience.

Le dosage s'effectue facilement sans modification aucune et donne de bons résultats.

Il suffit de tenir compte des proportions respectives d'antipyrine dans chacun des deux composés, soit :

Antipyrine 38,61 p. 100 pour la monobromalantipyrine.

— 23,91 p. 100 — dibromalantipyrine.

Les expériences cryoscopiques citées plus haut expliquent très bien comment, dans le dosage, tout se passe en réalité comme si la solution renfermait uniquement de l'antipyrine.

Action de la chaleur sur les bromalantipyrines.

La monobromalantipyrine chauffée quelque temps au-dessus de 75° donne après refroidissement une masse visqueuse plus ou moins teintée en jaune suivant la température et suivant la durée de la chauffe.

Cette masse visqueuse traitée par l'alcool bouillant se dissout facilement ; par refroidissement il se dépose de très petits cristaux soyeux à reflets brillants. Le dépôt a lieu très vite et il suffit d'un très léger abaissement de température de l'alcool pour le voir apparaître.

Ces cristaux recueillis sur un filtre, lavés à l'alcool froid et séchés, forment une poudre blanche insipide, inodore, insoluble dans l'eau froide, un peu soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool froid, plus soluble dans l'alcool bouillant.

Ce corps ne possède plus les réactions de la monobromalantipyrine ; il ne se colore plus en rouge par le perchlorure de fer et ne donne pas de bromoforme en présence des alcalis.

Il fond à 150° en se décomposant.

L'analyse effectuée nous a fourni le tableau suivant :

Dosage de brome

Poids de substance	0,5967
AgBr	0,7408
Br	0,3025

Dosage d'azote

Poids de substance	4,2467
AzH ³	0,0854
Az	0,0704

Combustion

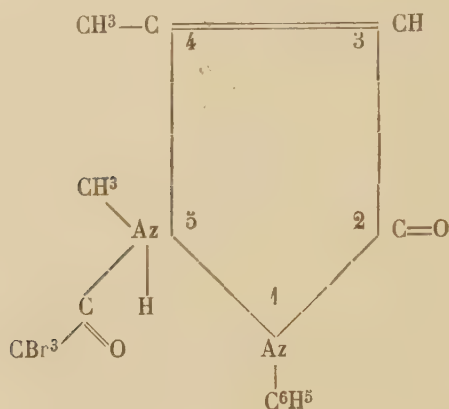
Poids de substance	0,5978
CO ²	0,7223
H ² O.	0,4575

d'où en centièmes :

Trouvé		Calculé pour C ¹³ H ¹³ O ² Br ² Az ²	
Br p. 100. . .	50,71	Br p. 100 . . .	51,47
Az — . . .	5,63	Az — . . .	5,96
C — . . .	32,96	C — . . .	33,26
H — . . .	2,93	H — . . .	2,77

Nous nous trouvons donc en présence d'un corps répondant à la formule de la monobromalantipyrine moins une molécule d'eau, c'est-à-dire la déhydrobromalantipyrine.

Il peut être représenté par la formule :



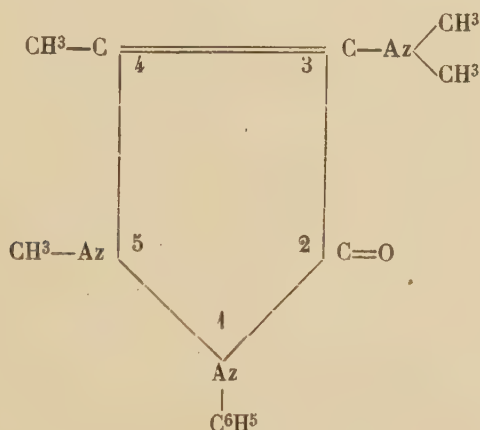
Ce corps est l'analogue de celui obtenu par Reuter d'abord, puis par MM. Béhal et Choay (1) dans l'action de la chaleur sur la monochloralantipyrine et désigné sous le nom de base de Reuter.

La dibromalantipyrine chauffée dans les mêmes conditions un peu au-dessus de son point de fusion fournit la même déhydrobromalantipyrine.

(1) BÉHAL et CHOAY, *Journal de pharmacie et de chimie*, t. XXI, p. 539.

Combinaison du bromal avec le pyramidon.

Le pyramidon est un corps très voisin de l'antipyrine; c'est une diméthylamidoantipyrine répondant à la formule ci-dessous :



Nous nous sommes demandé s'il ne pourrait pas, comme l'antipyrine, s'unir au bromal et étant donné qu'il possède trois atomes d'azote, nous pouvions supposer que, dans l'affirmative, il nous donnerait trois dérivés analogues à ceux fournis par l'antipyrine.

Nous étions guidé d'ailleurs par ce fait que, lorsqu'on triture du bromal hydraté avec du pyramidon, on observe une élévation de température et une liquéfaction plus ou moins complète suivant les proportions des deux composés mis en présence.

Nous avons obtenu une combinaison du bromal et du pyramidon, combinaison réalisée par l'union d'une molécule de bromal hydraté avec une molécule de pyramidon. Cette combinaison que nous désignerons sous le nom de *bromalpyramidon*, nous l'avons réalisée de la façon suivante :

Nous avons dissous séparément dans de l'éther absolu 14 gr. 95 de bromal hydraté et 11 gr. 55 de pyramidon, nous avons mélangé les deux solutions et nous avons chassé l'éther au bain-marie ; nous avons obtenu un résidu huileux, coloré en vert plus ou moins foncé. Ce résidu abandonné à lui-même cristallise en moins de vingt-quatre heures en belles aiguilles teintées en jaune verdâtre.

Pour éviter l'altération possible du composé ou plutôt la dissociation dans un solvant par une purification ultérieure, nous avons modifié la préparation de la manière que voici : le bromal et le pyramidon, mélangés dans les proportions indiquées plus haut, ont été additionnés de 50 c.c. d'éther anhydre ; la dissolution s'effectue à froid ou sous l'influence d'une très légère élévation de température au bain-marie.

La solution obtenue, concentrée dans le vide, laisse déposer très rapidement de beaux cristaux incolores que nous avons essorés à la trompe et séchés dans le vide.

En sacrifiant une portion du composé, c'est-à-dire en ne concentrant que partiellement la solution éthérée, nous avons eu du premier jet un corps parfaitement pur ainsi que le prouvent les résultats analytiques consignés ci-dessous :

Dosage de brome.

Poids de substance	0,4379
AgBr	0,4618
Br.	0,1963

Dosage d'azote.

Poids de substance	0,9876
AzH ³	0,0934
Az.	0,0768

Combustion.

Poids de substance	0,6884
CO ²	0,8026

d'où en centièmes :

Trouvé		Calculé pour C ¹⁵ H ²⁰ Az ³ Br ³ O ³
—		—
Br p. 400. . . .	44,86	Br. 45,28
Az —	7,78	Az. 7,92
C —	31,82	C 32,07

Ces résultats indiquent bien que nous avons une combinaison d'une molécule de pyramidon avec une molécule de bromal hydraté.

Les cristaux incolores se teintent en jaune verdâtre lorsqu'on les expose à la lumière.

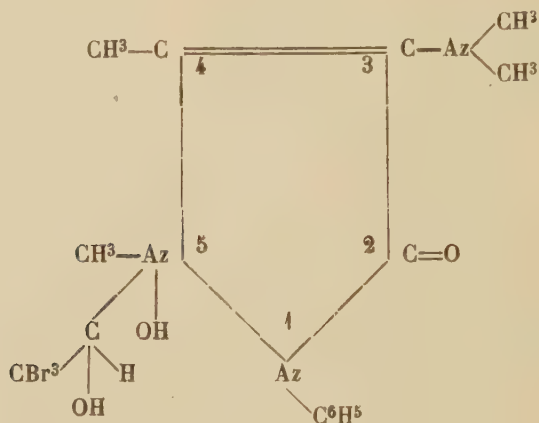
Ils sont très solubles dans l'alcool, dans l'éther, peu solubles dans l'eau froide, plus solubles dans l'eau chaude.

Leur point de fusion est + 69°.

Les alcalis décomposent le bromalpyramidon avec mise en liberté du bromoforme; il réduit par

cela même la liqueur de Fehling. Il donne avec le perchlorure de fer la coloration améthyste, identique à celle fournie par le pyramidon en présence de ce composé.

Par analogie avec les composés similaires de l'antipyrine, nous pouvons admettre, pour la formule de constitution du bromalpyramidon, le schéma suivant :



Le groupement bromalique se fixe vraisemblablement pour les raisons citées à propos des bromalan-
tipyrines sur l'azote méthylé; il est très probable que la fixation n'a pas lieu par le nouvel azote, cet azote étant tertiaire et en dehors de la chaîne, et les aldéhydes ne se combinant pas avec les amines tertiaires, mais seulement avec les amines primaires et secondaires.

Nous avons essayé de réaliser les composés qui résulteraient de l'union d'une molécule de pyra-

midon avec deux et trois molécules de bromal hydraté.

Dans les deux cas, nous avons obtenu un liquide huileux comme dans la préparation du bromalpyramidon. Ce liquide cristallise beaucoup plus lentement, plus difficilement et il ne cristallise que partiellement. Les cristaux essorés sont constitués par le bromalpyramidon.

Le résultat, en ce qui concerne la fixation de trois molécules de bromal, était facile à prévoir.

Il n'en était pas de même dans le cas de deux molécules de bromal.

Action de la chaleur sur le bromalpyramidon.

Le bromalpyramidon chauffé fond à 69° en un liquide verdâtre ; si on laisse la température s'élever, la coloration du liquide s'accroît, puis, vers 75°, elle se modifie complètement en passant au rouge brun, enfin, à la température de 80° environ, la masse rouge se boursoufle et se décompose vivement en laissant un résidu charbonneux.

En maintenant pendant quelque temps le composé à une température fixe de 75° on n'observe pas de décomposition ; si, après refroidissement, on traite le résidu par l'alcool bouillant, on obtient une solution qui, soumise à la concentration et au refroidissement, n'abandonne qu'un produit visqueux rouge brun, se refusant à toute cristallisation.

Ce résidu est peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther, le benzène, un peu soluble dans le chloroforme. Nous avons lavé ce produit à l'éther à plusieurs reprises de manière à enlever toute trace de bromal, de pyramidon ou de bromalpyramidon primitif et nous l'avons laissé quelque temps dans le vide sulfurique.

Ce résidu, mis en solution dans l'alcool, ne donne plus la coloration violette du pyramidon avec le perchlorure de fer ; il ne donne pas de bromoforme en présence des alcalis.

Il est très vraisemblable que l'action de la chaleur a fait perdre au bromalpyramidon une molécule d'eau pour le transformer en un composé incristallisable, qui ne possède plus les réactions de ce bromalpyramidon et qui ne peut plus reprendre une molécule d'eau pour retourner au type primitif.

Ce corps serait un composé analogue à la base de Reuter ou à notre déhydrobromalantipyryne.

Action du chloral sur le pyramidon.

Cette action du bromal nous a conduit tout naturellement à rechercher comment se comportait le chloral vis-à-vis de ce même pyramidon.

Le mélange de chloral hydraté et de pyramidon amène une légère élévation de température en même temps qu'une liquéfaction. En opérant comme plus

haut nous avons obtenu un liquide visqueux coloré en jaune. Ce liquide laissé au repos s'est refusé à toute cristallisation, même après plusieurs mois. Soumis à une très basse température, nous n'avons pas réussi davantage à le faire cristalliser.

CONCLUSIONS

Des recherches qui viennent d'être exposées, il résulte que nous avons obtenu et étudié un certain nombre de composés nouveaux résultant de l'action du bromal sur les corps suivants :

Hydroxylamine. — Aldoxime tribromée.

Phénylhydrazine. — Bromalphénylhydrazone.

Aniline. — Tribromoéthylidènediphénylamine.

Formiamide. — Bromalformiamide.

Propionamide. — Bromalpropionamide.

Butyramide. — Bromalbutyramide.

Benzamide. — Bromalbenzamide.

Urée. — Bromalurée.

Pyridine. — Bromalpyridine.

Quinoléine. — Bromalquinoléine.

Antipyrine. — α Monobromalantipyrine.

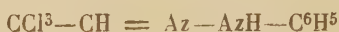
β Dibromalantipyrine.

δ Déhydrobromalantipyrine.

Pyramidon. — Bromalpyramidon.

Au cours de ce travail nous avons, en outre, étudié de nouveau la formation et la marche de l'altération du composé obtenu dans l'action du chloral sur la phénylhydrazine ; nous avons été assez heureux pour en faire l'analyse qui n'avait pu être réalisée jusqu'à ce jour.

Cette analyse nous a permis d'établir, d'une manière certaine, que ce composé est l'hydrazone simple :



Le bromaluréthane n'avait été obtenu par Bischoff qu'à l'état amorphe ; nous avons réussi à l'avoir à l'état cristallisé.

La combinaison cristallisée formée par la pyridine nous a donné l'idée de rechercher comment le chloral se comportait vis à vis de cette base et nous avons pu constater que, si le mélange de pyridine et de chloral s'échauffe, la combinaison, si elle existe, ne cristallise pas ; le même raisonnement appliqué au chloral et au pyramidon nous a amené à démontrer l'existence d'un composé visqueux se refusant à cristalliser.

L'étude détaillée des trois combinaisons du bromal avec l'antipyrine nous a fourni l'occasion de faire quelques remarques intéressantes.

Nous avons établi en effet que des deux combinaisons du bromal avec l'antipyrine la moins stable en solution aqueuse était la monobromalantipyrine.

Dans le cas du chloral, c'est au contraire la dichloralantipyrine qui est dissociée ; de plus, la cryos-

copie nous a fourni la preuve de la dissociation totale de ces deux composés en solution aqueuse, dissociation qui nous a donné l'explication logique de l'emploi avec succès du procédé de M. Bougault pour le titrage de l'antipyrine dans ces combinaisons.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

L. HUGOUNENQ.

Vu :

LE DOYEN,

LORTET.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,

Président du Conseil de l'Université,

G. COMPAYRE.

LYON
IMPRIMERIE A. STORCK & C^e
3, Rue de la Méditerranée.
